JA 0091995 JUN 1982

07577 J/50 B03 FUJC 26.11.80 FUJI CHEMICAL IND KK *J5 7091-995 28.05.81-JP-080228 (+210796) (08.06.82) A61k-31/70 C07h-

19/06 Nucleoside-5'-O-morpholino acyl ester derivs. - useful as antitumour, antiviral and immunity regulating agents

Nucleoside-5'-O-morpholinoacyl ester derivs. of formula (I) are new:

$$A = O \longrightarrow O \longrightarrow F$$

$$O \longrightarrow V$$

$$O \longrightarrow$$

(A = acyl of satd. fatty acid having morpholine at a- or ω -position; Z and Z' = H or OH, but are not both OH). B(4-B3, 12-A6, 12-G7)

073

USE

(I) are antitumour agents, antiviral agents and immunoregulators.

PREPARATION

(I) are prepd. by esterifying (1) a satd. fatty acid having a morpholino gp. or a gp. displaceable with a morpholino gp. (e.g. halogen, tosyloxy, mesyloxy, etc.) at its a- or wo-position, or its reactive deriv., with (2) a nucleoside of formula (II), and if necessary, converting the morpholino-displaceable gp. to a morpholino gp.

OH gps. of (II) other than the 5-OH are protected with isopropylidene, ethoxy-

HO O (II)

OH

OH gps. of (II) other than the 5-OH are protected with isopropylidene, ethoxyethylidene, etc. The esterification is carried out in an anhydrous aprotic solvent in the presence of a basic cpd. and in the presence or absence of a condensing agent at \(\leq 40^{\circ} \) for 1-41 hrs.(6ppW140).

J57091 995

(9) 日本国特許庁 (JP)

⑩特許出願公開

⑩公開特許公報(A)

昭57—91995

MInt. Cl.3 C 07 H 19/06 # A 61 K 31/70 識別記号

ABC

ADU

ADY

庁内整理番号 7252-4C

砂公開 昭和57年(1982)6月8日 発明の数 3

審査請求 未請求

(全 6 頁)

ステルおよびその製造法

昭56-80228 2)特

昭56(1981)5月28日 @出

愛1980年11月26日愛米国(US) 優先権主張 @210796

遠藤武 明 富山県中新川郡上市町広野975 番地

者 酒井克美 明 富山県中新川郡上市町柿沢新59 3番地の6

2. 特許請求の範囲

1) 一般式

(犬中Aはa位叉はw位にモルホリノ灰を有 する飽和脂肪酸のアンル基であり、 はH乂はOHであるが、2及びでが同時にOHで あることはない)

て衣わされるスクレオシド・5・0 - モルホ リノアシルエステル誘導体。

2) α位义は心位にモルホリノ族を有する原和

@発 明 者 長清秋

> 富山県中新川郡上市町横法音寺 1番地の2雇用促進住宅上市宿 舎1号棟402号

者 稲本吉孝

滑川市稲泉463番地

者 勅使川原晴彦

富山県中新川郡上市町広野975

⑪出 願 人 富士化学工業株式会社

富山県中新川郡上市町横法音寺

仍代 理 人 弁理士 南孝夫

(式中 Z 及び Z'は H 又はOHであるが、 Z 及び Z'が同時にOHであることはない) で表わされるヌクレオンドとをエステル化反 応によりエステル結合させることを特徴とす

(式中Aはα位又はα位にモルホリノ芸を有 する題和脂肪酸のアシル基であり、 は前記の定途を有する)

で表わされるヌクレオシド・5′-0 りノアシルエステルの製造法。

α位又はω位にモルホリノ茶と曖痪し当る 毎を有する的和脂肪酸と一般式

(式中2及び 2'は日父はOHであるが、こ気び

持開昭57- 91995(2)

で表わされるヌクレオシドとをエステル化反 応によりエステル結合させ、次いで前記のモ ルホリノ基と僧典し得る茶をモルホリノ基に、 変換することを特成とする一般式

(式中Aはα位又はω位にモルホリノ基を有 する飽和脂肪酸のアンル基を表し、又2及び 2′は前述の定義を有する)

で表わされるヌクレオシド・5′-0 -モルホ リノアシルエステル誘導体の製造法。

3.発明の詳細な説明

本発明は一般式

(式中 A は a 位又は w 位にモルホリノ 基を有す

酸とモルホリンとから常法によつて得られ、そ れをそのままの形か又はそのハライドや混合銀 無水物の娘な反応性誘導体に変えた上で前記の エステル化ダ応火供せられる。

また、他の一方の出発原料である相当する又 クレオンド、すなわち、5-フルオロウリジン、 5 - フルオロ・2 - デオキシウリジン、1 - A - D-T ラビノフラノシル - 5 - フルオロウラシ んなどは、いずれも既知物質である。これらは 明常は、湖及尼を防止するみにその5'位以外の OH基を常続により保護器によつて保護した形で 反応に供することができる。その癖の保護薬は エステル化後に容易に除去し得る基であればよ く特定されるものではない。これを例示すると、 イソプロピリデン、エトキシエチリデン、ベン ジリデンキのアルキリデン共である。

α位义はの位にモルホリノ基を有する題和脂 dis as even as a .

る題和脂肪酸のアシル基であり、 2 及び 2'は H 又はOHであるが、 2 及び Z'が 同時にOHであるこ とはない)

で表わされるヌクレオンド・5′・0-モルホリノ アシルエステル誘導体及びその製造法に関する。

本発明に係る前記式で畏わされるヌクレオシ ド誘導体はいずれも新規化合物であつて、抗悪 性痩瘍剤、抗ビールス剤、免疫抑制剤として有 用な医薬用物質である。

本発明に係る上記のヌクレオンド誘導体は、 相当するヌクレオシドとα位又はw位にモルホ リノ蔣を有する顧和脂肪酸とをヌクレオシドの 5'位にないてエステル化反応によりエステル 結 合させることにより得られる。このエステル化 の方法それ自体は通常よく知られたエステル化 法ならびにその変法いづれても良く特定されな

出発原料の一つであるα位又はω位にモルホ りノ蒸を有する飽和脂肪酸は、α位叉はω位に、 モルホリノ薪と職換し得る薪を有する飽和脂肪

密媒中で塩基性化合物と縮合剤との存在下に 40℃以下で反応させる。

この際쯈嬢としては無水の非プロトン性쯈嬢 が用いられるがその例としてはベンゼン、トル エン、キシレン、ハロゲン化炭化水素例えばジ クロルメタン、クロロホルム、モノクロルエタ ン、ジクロルエタン、トリクロルエタン等、エ ーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ビ リジン、ニトロメタン等があげられる。

上記の塩基性化合物としてはトリアルキルア ミン、ピリジン、ビコリン、ルチジン等の3級 アミン又は炭酸水塩ナトリウム、炭酸ナトリウ ム、炭酸バリウム等の無機塩基を用いることが 出来るが、ピリジンを用いると容妓を兼ねるこ とも出来るという利点がある。

縮台削としてはp~トルエンスルフォニルク ロリド、トリインプロピルベルドル

特開昭57- 91995(3)

ジイミド、チオニルクロリド、オキシ塩化燐等 を用いることが出来る。

反応における各物質の使用モル比は、通常は 例えばヌクレオンド1モルに対しα位又はω位 にモルホリノ基を有する超和脂肪酸、塩基性化 合物、耐合剤、各1~3モル程度である。

・ 反応は 4 0 で以下で行われ、通常、 1 ~ 4 4 時間で完結する。

なお、α位又はω位にモルホリノ基を有する 砲和脂肪域を反応性誘導体として用いる場合は 上に述べた総合剤は不要である。

生成する目的化合物はクロマトグラフ法等により精製される。

5'位以外のOH基を保護したヌクレオシドを用いてエステル化反応を行う場合は生成した物質を適当な方法により分離した後、その保護基を除去して目的とする化合物を得る。

ゲン化するハロゲン化剤によりハロゲン化するか、 α位乂はω位に水蝦基を有する炭素原子数2~10 の飽和脂肪駅を常法によりハロゲン化水素破又 は パラトルエンスルフォン 銀やメタンスルフォン 吸のクロリドで処理することにより得られる。

α位乂はω位に水硬基を有する上記の飽和脂肪 酸ならびにその製法は低ね知られているが、製法が 直接文献に記載されていないものについては既知 の類似反応を用いる方法により得ることが出来る。

α 位义は ω 位にモルホリノ 基と 順機し得る基を介する 飽和脂肪 螺と スクレオンドとのエステル化反応と同様のエステル化反応と同様のエステル化 法によつて行うことが出来る。

The second second second second

この場合、生成したエステルは適当な方法で 分離した後、それが有しているモルポリノ基と 戦略し得る基をモルホリノ基に変換する。

この変換の際の反応はジクロルメタン、クロロホルム、ジクロルエタン、トリクロルエタン、 ンオキサン、ジメチェフォルムアミド、イソデ や、酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸があげられ、溶媒としてはプロトン性溶媒例えば水、メタノール、エタノール、ぎ酸、酢酸等又はこれらの混合物があげられる。場合によつては非プロトン性溶媒を組合せて使用しても良い。反応時間は通常30分~20時間である。

生成する目的化合物はクロマトグラフ法等により精製される。

本発明に係る前記のヌクレオンド誘導体は、また、 α位又は ω位にモルホリノ 英と 崎 穏 し得る 基を有する 飽和脂肪酸と ヌクレオンドとをエステル 化反応により、エステル結合させ、次いで 該モルホリノ 基と 順 換し得る 茶をモルホリノ 基に変換することによつても得ることができる。

この場合、上記の飽和脂肪酸の有するモルホリノ基と前換し得る基としては、例えばBr、I、C2の如きハロゲンや -OSO2-O-CH3、-OSO2CH3等の如きスルフォン酸エステル基等があげられる。

これらの蒸を有する脂肪酸は、炭素原子数 2 ~10の飽和脂肪酸を、カルボン酸のα位をハロ

ことにより容易に行うことができる。

生成した目的物質はクロマトグラフ法等により精製される。

5位以外のOH基を保護したヌクレオンドを用いて上記のエステル化反応を行つた場合には、前述のモルホリノ茶への変換反応を行つた後、保護基を除去するのが良い。この場合の保護基の徐去の方法も既に述べた場合と同様にして行なうことができる。

以下に本発明の実施例を記す。 事施例: 1

.5(- 0 - (.5. - モルホリノペンタノイル·) - 5 - フルオロウリジン:

5 - モルホリノペンタン酸塩酸塩 2.968(13.2 mmol) のピリジン密液(3.0 ml)に 2.4.6 - トリイソプロピルペンゼンスルフォニルクロリド 4.29(13.9 mmol)を加え、室型で 1.5 分間 母伴したのち、これに、 2.3'- 0 - 1 ノブコピリデン- 5 - フルオニゥリジン 2.009(5.5.2 mmol)

持周昭57- 91995(4)

液を放圧で機縮し、残留分をクロロホルム(50 ml)と8多の炭酸カリウム水溶液(50 ml)に分配した。水腐をクロロホルム(50 ml×5)で抽出したのちクロロホルム層を合し、乾燥(Na2SO4 使用)機解後、残留分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム、2多のメタノールを含むクロロホルム)により分離精製すると5'-0-(5-モルホリノペンタノイル)-2'、3'、-0-イソプロピリデン-5-フルオロウリジン1.179が得られた。

NMR (CDCl₅) δppm : 7.48(d.1H,H₆) 5.73(bs.1H, H₁)、3.7(m,4H,0-メチレンプロトン) 2.45(m,8H,メチレ ンプロトン)、1.56,1.35(e,s,m,10H,メチレンプロトン, メチルプロトン)

上記で得られたエステル 1.00% (2.12 mmol)を90% - トリフルオロ酢酸水溶液(10 ml) に溶かし室温で30分間放電した。反応液を減圧で改縮し、残留分をピリジン-クロロホルム(1:1,50 ml)と3%の炭酸カリウム - 水溶板(50 ml)に分配した。水層をピリジン - クロロホルム

(40ml) よりなる懸濁液にクロルアセチルクロライド 1.62% (14.3 mmol)のジクロルエタン (20ml) 溶液を一5 で~0 でで摘下し、2時間かくはんした。 この反応液に氷水(40ml)を加え、有機層を分離し、水層をクロロホルム(20ml×2)で抽出した。有機層を集め2 ラー炭酸水素ナトリウム(50ml×2)、H20(50ml×2)で洗い、 乾燥(Na2SO4 使用)後、破圧で破弱した。 残留分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・四塩化炭粘(2:1)] で分離精製すると、5'・0・クロルアセチル・2'3'・0・インプロシン 2.25% (90%)が無品系粉末として得られた。

ikkin ari watini ing

NMR (CDC2₃) 8ppm : 1.36(1.3H,s,メチルプロトン)、1.57(3H,s,メチルプロトン)、4.14(2H,s,メチレンプロトン)、5.72(1H,bd,H₁')、7.51(1H,d,H₆)

b) 5'-0-クロルアセチル-2',3'-0-1ソ· プロビリヂン-5-フルオロウリジン2.0 g (1:1,50m×2)で抽出したのち、有機層を合し、乾燥機縮した。残留分をシリカゲルカラ、ムクロマトグラフィー(クロロホルム、3.5 メタノールを含むクロロホルム)により分離精製すると5'-0-(5-モルホリノペンタノイル)-5-フルオロウリジン0.519が無色の固体として得られた。

NMR (CD₃OD) δ ppm : 7.85(d, 1H, H₆), 5.81(bs, 1H, H₁'), 3.7(m, 4H, メチレンプロトン), 2.4(m, 8H, メチレンプロトン)、1.65(m, 4H, メチレンプロトン)

元男分析(C12H26N3O8F·1.5H2O として)

 C
 H
 N

 実測値: 47.23
 6.38
 9.49

 理論値: 47.16

 6.38
 9.18

実施例 2

5' - 0 - モルホリノアセチル - 5 - フルオロウ リジン

a) 2',3' - 0 - イソプロピリデン - 5 - フルオロウリジン 200% (&62 mmol)、 2,6 - ルチジン 200% (187 mmol)、ジクロルエタン

をクロロホルム(50ml)に密かし、 4 時間加、 熱 遺流した。反応液を 1.5 多の炭酸カリ水溶 液 で洗浄し、水 脳をクロロホルム(50ml×4) で 抽出したのちクロロホルム暦を受留した。有 機 個 を乾燥(Na 2 SO 4 使用) 機 縮後 受留 分 ロロホルム の か で で ラフイー (クロロホルム) で か で か で か な か で か な と ジー 0 ー モル ファン・ 5 ー フルオロウリジン 2.0 7 9が 得られた。

NMR (CDC2₃) 8ppm : 1.35 、1.55(3H×2, e.e. メチ ルプロトン)、2.6(4H, m, メチレンプロトン)、3.5(2H, e, メチレンプロトン)、3.75(4H, m, メチレンプロトン)、 5.7(1H, be, H₁')、7.5(1H, d, H₆)。

上記で得られたエステル 2.0% (4.66 mmo2) を 9 0 % トリフルオロ酢酸水 (15 ml) に容かし室温で 1 時間放戦した。 反応液を被圧で砕べし、 幾留分を 5 % の炭酸カリウム水 2 0 ml に合却下に密かし、 クロロホルム - ピリジン(ス・2 50 ml×5) で抽出した後、有機所を

特開昭57- 91995(5)

乾燥(Na2SO4使用)酸縮した。残留分をシリ カゲルカラムクロマトグラフィー(4男メタ ノールを含むクロロホルムから128のメタ ノールを含むクロロホルムの直線膜度勾配) で分離精製すると5′-0-モルホリノアセチ ル・5-フルオロウリジン 0.85%(469%) が無色の粉末状固体として得られた。

NMR (CD3CD) δppm : 2.6(4H,m,メチレンプロトン)。 334(s, メチレンプロトン)、 37(4H,m,メチレンブ $\neg + \nu$), 5.84(1H, bs, H₁'), 7.91(1H, d, H₆)

質量分析: 389(M⁺), 248、130、87 元素分析: (C15H20N3O8P·Q5H2O として)

C н N 実 側 値 : 44.74 4.93 10.31

5.31 理論値: 45.23

5' - 0 - (2 - モルホリノプロピオニル) - 5 - フルオロウリジン:

10.55

a) 21、32 - 0 - イノプロピリデン - 5 - フルオ ロウリジン 200g(& 6 2 mmol)の無水ビリジ

2 多の炭酸カリウム水溶液(30㎡)で洗浄し た後、水屑をクロロホルム (40××3)で抽出 し、クロロホルム暦を合した。クロロホルム 唇を乾燥(Na2SO4使用)後減圧で機縮し幾留 分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (18のメタノールを含むクロロホルム)に より分離時間すると5'-0-(2-モルホリノ プロピオニル) - 2,3 - 0 - イソプロビリデ ン・5-フルオロウリジン 1.80%が得られた。 NMR (CDCl₅) dppm 1 7.49(d, 1H, H₆), 5.71(bd, 1H,H₁')、37(m,4H,メチレンプロトン)、2.6(m,4H, 'メチレンツロトン)、1.57(s, 3H。メナルプロトン)、1.36 (s, メチルプロトン)、130(d, メチルプロトン)

上に付たエステル 1.759を908トリフル オロ酢吸(10m)に密かし、空温で1時間放 **戦した。反応液を被圧で留去した後、残留分** を5多の炭酸水晶ナトリウム水溶液(20៧) に冷却下で終かし、クロロホルム・ビリジン 163:1 50州151中加州1 4路、伊姆城乡称

ン(30~)容液に0℃で、放しく攪拌したが らα-プロモプロピオニルクロライド 1.7 19 (10 mmol) を商下(約10分) したのち、 室温で約1時間費拌した。 荻圧で溶媒を除き、 残留分をクロロホルム(100㎡)に溶かし、 氷水(100㎡)、飽和炭酸水素ナトリウム水 溶液(1.00元)にて順次洗つたのちクロロホ ルム暦を城襲ナトリウムで奄集し戸過した後 破縮すると5'-0-(2-ブロモプロピオニ ル) - 2,3 - 0 - イソプロピリデン - 5 - フ ルオロウリジン 2.688が得られた。[NMR $(CDCl_{5})$ $\delta ppm : 7.45(d, 1H, H₆), 5.78(d, 1H, H₁'),$ 1.68(d, 3H, CH3-CH)、1.54(s, 3H, イソプロピリデンメ チルブロトン)、1.36(s,3H,イソプロピリデンメチルブ ロトン)。)

b) 5'-0-(2-ブロモプロピオニル)-2,3'-0-イソプロピリデン-5-フルオロ ウリジン、 1.989 (4.53 mmol)のクロロホル ム 裕 液 (40 ml) にモルホリン 1.509(17.2mmol) を加えたのち 7 時間加熱遺流した。反応液を

ゲルカラムクロマトグラフィー(2~8.5%メ タノールを含むクロロホルムの直線設度勾配) で分離梢裂すると、5′-0-(2-モルホリ ノブロピオニル) - 5 - フルオロウリジン 0.85%(53.4%) が無色の粉末状樹体として 得られた。

NMR (CD30D) 8ppm : 1.33(3H,d,メチルプロトン)。 26(4H,m,メチレンプロトン)、37(4H,m,メチレンプ q + >), 5.87(1H, bd, H₁'), 7.88(1H, d, H₆) 質量分析 403(M²)、274、130、87 元 岩 分 折 (C16H22N3O8F·Q5H2O として)

__H____N____N

9. 9 7 実測値: 4633

5.62 10.19 理論值: 46.60

5' - 0 - (2-モルホリノプロピオニル)- 2' - デオキシ・5 - フルオロウリジン

2 - デオキシ・5 - フルオロウリジン 1.5 9 (Anommol)をビリジン(100元)に終かし

プロピオニルクロリド 1.60g (9.53 mmol)のジクロロメタン密液 (20元)を滴下した。反応液にイソプロピルアルコール (2 元)を加え滅圧で做稲し、残留分をシリカゲルクロマトグラフィー(1~4 多のメタノールを含むクロロホルムの直線機度勾配)により分離精製すると5′-0-(2-ブロモプロピオニル)-2′-デオキシー5-フルオロウリジン 1.29(51.7%)が 得られた。

NMR (CD₃OD) δppm : 1.70(3H,d,メチルプロトン)、 2.50(2H,m,H₂')、6.25(1H,t,H₁')、7.78(1H,d,H₆)

上記で得られたエステル 0.979(2.55 mmol)をジオキサン (20 ml) に密かし、モルホリン 0.899(10.18 mmol)を加え、 3 時間加熱選流した。反応液を冷却後、沈設物を戸別し、戸液を減圧で機縮した。残留分をシリカゲルクロマトグラフィー(1~4 多のメタノールを含むクロロホルムの直線機度勾配)により分離精製すると、5′-0-(2-モルホリノブロピオニル)-2′-デオキシ-5-フルオロクリジン 0.809

(8·2 多) が無晶形粉末として得られた。
NMR (CD30D) δppm: 1.35(3H,d,メチルプロトン)、
2.32(2H,t,H₂')、2.60(4H,m,メチレンプロトン)、3.70
(4H,m,メチレンプロトン)、6.27(1H,t,H₁')、7.85(1H,d,H₆)

質量分析: 3 8 5 (M⁺)、 2 5 6、 1 2 9 元素分析 (C₁₆H₂₂N₅O₇F・Q.5 H₂O として)

実 側 値 : 4 8 7 4 5 8 4 1 0 6 3 理 論 値 : 4 8 4 8 5 8 5 1 0 6 0

特許出賴人 富士化学工类株式会社

(9) 日本国特許庁 (JP)

①特許出願公開

⑫公開特許公報(A)

昭57—91995

Mint. Cl.3 C 07 H 19/06 # A 61 K 31/70 識別記号

庁内整理番号 7252-4C

❸公開 昭和57年(1982)6月8日 発明の数 3

ABC ADU ADY

審査請求 未請求

(全 6 頁)

ぬヌクレオシドー5′ーOーモルホリノアシルエ ステルおよびその製造法

@特

BZ 56-80228

20出

昭56(1981) 5 月28日

優先権主張

②1980年11月26日③米国(US)

@210796

@発 明 遠藤武

富山県中新川郡上市町広野975

番地

@発 明

酒井克美

富山県中新川郡上市町柿沢新59

3番地の6

景明の名称

リノアシルエステルかびその数

2. 特許納水の範囲

1) 一般式

(式中Aはな位又は3位にモルホリノ基を有 する飽和脂肪酸のアシル英であり、2及びご はH又はOHであるが、Z及びどが同時にOHで あることはたい)

て表わされるヌクレオシド・5′- a - モルホ リノアシルエステル誘導体。

α位又はα位にモルホリノ英を有する飽和 脂肪酸と一般式

70発明 者 長清秋

富山県中新川郡上市町横法音寺 1番地の2雇用促進住宅上市宿

舍1号棟402号

明 の発 稲本吉孝

滑川市稲泉463番地

明·者 勃使川原晴彦 の発

富山県中新川郡上市町広野975

番地

の出 人 富士化学工業株式会社

富山県中新川郡上市町横法音寺

砂代 理 人 弁理士 南孝夫

(太中で及びどは日又は0日であるが、で及び Zが同時にOHであることはない) で表わされるヌクレオンドとをエステル化反 応によりエステル統合させることを特徴とす

る一般式

(式中Aはα位又はω位にモルホリノ基を有 する飽和脂肪酸のアンル基であり、 Z 及び Z' は 前配の定義を有する)

て表わされるヌクレオンド・5 - 0 - モルホ リノアシルエステルの製造法。

α位又は α位にモルホリノ 若と 電機し得る 基を有する飽和脂肪酸と一般式

(式中3及び21はH又はOHであるが、2及び Zが同時にOEであることはない)

ご扱わされるスクレオンドとをエステル化反 応によりエステル組合させ、 次い で前配のモ ルホリノ基と横楽し得る茶をモルホリノ基に、 変換するととを特徴とする一般式

(式中 A は α 位 又 は α 位 に モルホ リ ノ 為 を 有 する 急 和 脂肪 酸 の ア ン ル 萬 を 表 し 、 又 α 及 び ご は 前 述 の 定 機 を 有 する)

で表わされるヌクレオシド - 5′ - 0 - モルホリノアシルエステル誘導体の製造法。

5.発明の詳細な説明 -

本希明は一般式

(式中 A は C 位又は O 位にモルホリノ 基を有す

酸とモルホリンとから常法によつて得られ、それをそのままの形か又はそのハライドや混合像 無水物の様々反応性誘導体に変えた上で前記の エステル化反応に供せられる。

α位义はの位にモルホリノ 基を有する飽和脂肪硬と相当するヌクレオンド又はその5位以外のOR基を保護したヌクレオンドとをエステル結合させるには、常法により例えば、両者を無水

る 恵 和 脂 筋 襞 の アシル 基 で あり、 Z 及 び Z' は H 又 は OHで あるが、 Z 及 び Z' が 同 時 に OHで ある と とは ない)

で扱わされるスクレオシド・5'-0-モルホリノアンルエステル誘導体及びその製造法に関する。 本発明に係る前記式で表わされるスクレオンド誘導体はいずれも新規化合物であつて、抗悪性瘻瘍剤、抗ビールス剤、免疫抑制剤として有用な医薬用物質である。

本発明に係る上記のヌクレオンド語導体は、相当するヌクレオンドとα位又はω位にモルホリノ 再を有する際和脂肪酸とをヌクレオンドの5位においてエステル化反応によりエステル的合させることにより得られる。このエステル化の方法それ自体は通常よく知られたエステル化法ならびにその変法いづれても良く特定されない。

出発原料の一つであるα位又はω位にモルホリノ共を有する飽和脂肪酸は、α位又はω位にモルホリノ素と電換し得る薬を有する飽和脂肪

密媒中で塩基性化合物と網合剤との存在下に 40で以下で反応させる。

上記の塩基性化合物としてはトリアルキルアミン、ピリジン、ピコリン、ルチジン等の3級アミン又は炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸パリクム等の無機塩薬を用いることが出来るが、ピリジンを用いると溶媒を乗ねることも出来るという利点がある。

超台削としては p - トルエンスルフォニルクロリド、トリインプロピルベンゼンスルフォニルクロリド、メタンスルフォニルクロリド等のアリールスルフォニルクロリドやジンクロへキンルカーボ

ジイスド、チオニルクロリド、オキン塩化旗等 を用いることが出来る。

反応における各物質の使用モル比は、通常は 例えばスクレオンド1モルに対しα位又は α位 にモルホリノ基を有する應和脂肪酸、塩基性化 合物、顧合剤、各 1 ~ 3 モル程度である。

反応は 4 0 七以下で行われ、通常、 1 ~ 4 4 時間で完結する。

たお、α位又はα位にモルホリノ遊を有する 政和脂肪液を反応性誘導体として用いる場合は 上に述べた総合剤は不要である。

生成する目的化合物はクロマトグラフ法等に より精製される。

5'位以外のOH 基を保護したヌクレオンドを用いてエステル化反応を行う場合は生成した物質を通当な方法により分離した後、その保護基を除去して月的とする化合物を得る。

この保護者を除去する反応は常法により、 域中で認の存在下に 4 0 で以下で行われる。 こ の域用いられる酸としては塩酸、 戦破等の基度

ゲン化するハロゲン化剤によりハロゲン化するか、 α位义はα位に水製革を有する炭素原子数 2 ~ 10 の飽和脂肪根を常法によりハロゲン化水素康又 は パラトルエンスルフォン銀やメタンスルフォン 環のクロリドで処理することにより得られる。

α位乂はα位に水域基を有する上記の飽和脂肪 環ならびにその製法は概ね知られているが、製法が 直接文献に記載されていないものについては選知 の類似反応を用いる方法により得ることが出来る。

α位义は Φ 位 化 モルホリノ 著と 順 換 し 得 る 基 を 有 す る 飽 和 脂 坊 壁 と ヌ ク レ オ ン ド と の エ ス テ ル 化 反 応 と 間 様 の エ ス テ ル 化 法 化 よ つ て 行 う こ と が 出 来 る 。

との場合、 生成 したエステルは 海当 な方法で 分雌した後、 それが 有しているモルホリノ 基と 横 像し得る 着をモルホリノ 基に変換する。

この変換の際の反応はジクロルメタン、クロロホルム、ジクロルエタン、トリクロルエタン、 ジオキサン、ジメテルフオルムアミド、インプロスノール等の密盤中でモルホリンと加熱する や、酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸があげられ、溶解としてはプロトン性溶媒例えば水、メタノール、エタノール、ぎ酸、酢酸等又はこれらの混合物があげられる。場合によつては非プロトン性溶媒を組合せて使用しても良い。反応時間は通常30分~20時間である。

生成する目的化合物はクロマトグラフ法等に より精製される。

本発明に係る前配のヌクレオンド誘導体は、また、 α位又は α位にモルホリノ 英と曖昧し得る基を有する類和脂肪酸とヌクレオンドとをエステル化反応により、 エステル結合させ、 次いて設モルホリノ 薪と環境し得る基をモルホリノ あに変換することによつても得ることができる。

この場合、上記の奥和脂肪酸の有するモルホリノ基と意換し得る基としては、例えばBr、I、C&の如きハロゲンヤ -0802-(O)-CH3、-0502CH3等の如きスルフォン酸エステル基等があげられる。

これらの基を有する脂肪酸は、炭素原子数 2 ~ 1 g の飽和脂肪酸を、カルボン銀の α 位をハロ

ことにより容易に行うことができる。

生成した目的物質はクロマトグラフ法等によ り精製される。

5'位以外のOH基を保護したヌクレオンドを用いて上記のエステル化反応を行つた場合には、前述のモルホリノ着への変換反応を行つた後、保護基を除去するのが良い。この場合の保護等の除去の方法も既に述べた場合と同様にして行なりことができる。

、以下に本発明の実施例を記す。

実施例 1

5'-0-(5-モルホリノペンタノイル) - 5 -フルオロウリジン:

5 - モルホリノベンタン製塩酸塩 2969(132 mmos) のピリジン溶液(50mm) に 2:4.6 - トリイソプロピルベンゼンスルフオニルクロリド 429(139 mmos)を加え、 室園で 1 5 分間槽袢したのち、これに、 2:3'-0-イソプロピリデン-5-フルオロクリジン 2009(662 mmos) を加えた。 室園で 1 8 時間機件したのち、反応

被を滅圧で破縮し、残留分をクロロホルム(50 ml) と 8 あの炭酸カリウム水母液(50 ml) に分配した。水屑をクロロホルム(50 ml×5) で抽出したのちクロロホルム層を合し、乾燥(Naz804 使用) 破線後、残留分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム、2 あのメタノールを含むクロロホルム)により分離精製すると5'・0 - (5 - モルホリノペンタノイル) - 2'.3'.-0 - インプロピリデン・5 - フルオロウリジン 1.179 が得られた。

NMR (CDC8₅) dppm: 7.48(d,1H,H₆) 5.73(be,1H,H₁)、5.7(m,4H,0-メチレンプロトン)、2.45(m,8H,メチレンプロトン)、1.56,1.35(e,e,m,10H,メチレンプロトン、メチルプロトン)

上記で得られたエステル 1.00g(2.12 mmo 4)を90 5 - トリフルオロ酢酸水溶液(10 mt) に溶かし窓温で 5 0 分間放電した。反応液を減圧で吸縮し、残留分をピリジン-クロロホルム(1:1,50 mt)と 3 5 の炭酸カリウム - 水溶液(50 mt)に分配した。水陽をピリジン - クロロホルム

(40ml)よりなる懸得液にクロルアセチルクロライド 1.629(14.3 mmoll)のジクロルエタン(20ml)溶液を一5で~0でで満下し、2時間かくはんした。この反応液に氷水(40ml)を加え、有機層を分離し、水層をクロロホルム(20ml×2)で抽出した。有機層を集め29・炭酸水業ナトリウム(50ml×2)、H20(50ml×2)で洗明した。残留分をシリカゲルカラム・炭田で機楽した。残留分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム・四塩化炭ホアセチル・2、3、1・0・イソプロピリデント5・フルオロウリジン2259(905)が無品系粉末として得ちれた。

NMR (CDC 8 3) 8ppm : 1.56(1.3日,e,メテルプロトン)、
1.57(3H,e,メテルプロトン)、4.14(2H,e,メテレンプロトン)、5.72(1H,bd,H₁')、7.51(1H,d,H₆)

b) 5'-0-クロルアセチル-2'.3'-0-イン プロピリデン-5-フルオロウリジン2.0 g (5.3 mmol)とモルホリン 1.8 4 g (2 1.2 mmol) (1:1,50m×2) で抽出したのち、有機権を合し、乾燥機能した。残留分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム、3 多人メノールを含むクロロホルム) により分離精製すると5'-0-(5-モルホリノペンタノイル)-5-フルオロウリジン0.519 が無色の固体として得られた。

NMR (CD₃OD) δppm : 7.85(d, 1H, H₆)、5.81(bs, 1H, H₁')、3.7(m, 4H, メチレンプロトン)、2.4(m, 8H, メチレンプロトン)、1.65(m, 4H, メチレンプロトン)

元素分析(C12H26N3O8F・1.5H2Oとして)

 C
 E
 N

 突測値: 47.23
 6.38
 9.49

 理論値: 47.16
 6.38
 9.18

実施例 2

5' - 0 - モルホリノアセチル・5 - フルオロウ リジン

a) 2'.3' - 0 - インプロピリデン - 5 - フルオロウリジン 2.00% (6.62 mmol) 、 2.6 - ルチジン 2.00% (18.7 mmol) 、ジクロルエタン

をクロロホルム(5 0 ml) に密かし、 4 時間加熱 遺流した。反応液を 1.5 多の炭酸カリ水溶液で洗浄し、水層をクロロボルム層を 3 0 ml を 1.5 多の炭酸カリ 水水ム 6 0 ml を 2.3 ml を 2.3 ml で 1.5 ml で 1.5 ml で 2.3 ml で 1.5 ml

NMR (CDC4₃) δppm : 1.35 、1.55(3H×2,e.e. メチルプロトン)、2.6(4H,m,メチレンプロトン)、3.5(2H,e,メチレンプロトン)、3.75(4H,m,メチレンプロトン)、5.7(1H,be,H₁')、7.5(1H,d,H₆)。

上記で得られたエステル 209 (4.66 mmo 8) を 9 0 多トリフルオロ酢酸水 (15 ml) に形かし宝温で 1 時間放便した。反応液を液圧で機確し、残留分を 5 多の炭酸カリウム水 2 0 ml に冷却下に群かし、クロロホルム・ピリジン (3:2、50 ml×5) で抽出した後、有機層を

数級(Na2SO4使用)機器した。残留分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(4 5 メタノールを含むクロロホルムから 1 2 5 のメタノールを含むクロロホルムの直接機度勾配)で分離情製すると 5 - 0 - モルホリノアセテル・5 - フルオロウリジン 0.8 5 8 (4 6 9 5) が無色の 宋状 固体として得られた。

NMR (CD₃CD) 3ppm : 26(4H,m,メチレンプロトン)。 354(a,メチレンプロトン)、3.7 (4H,m,メチレンプロトン)、5.84(1H,bs,H₁')、7.91(1H,d,H₆)

質量分析: 389(M⁺) 248, 130, 87 元素分析: (C₁₅H₂0N₅O₈F·0.5 H₂0 として)

突測値: 44.74 4.93 10.31 理論値: 45.23 5.31 10.55

突施例 3

5'-0-(2-モルホリノブロピオニル)-5 -フルオロウリジン:

a) 2',3' - 0 - イソプロピリデン・5 - フルオ ロウリジン 2009 (6.62 mmol) の無水ピリジ

2 多の炭酸カリウム水溶液(30ml)で洗浄した後、水階をクロロホルム(40ml×3)で抽出し、クロロホルム暦を含した。クロロホルム層を乾燥(Na2SO4使用)浸減圧で濃縮し残留分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1 多のメタノールを含むクロロホルム)により分離稍裂すると 5'-0-(2-モルホリノブロピオニル)-2'3'-0-イソブロピリデン-5-フルオロウリジン 1.80gが得られた。
BMR(CDC45) ðppm: 7.49(d,1H.H6)、5.71(bd,1H,H1')、3.7(m,4H,メテレンプロトン)、2.6(m,4H,メチレンプロトン)、1.57(a,3H,メテルプロトン)、1.36(a,メテルプロトン)、1.56(a,メチルプロトン)、1.56(a,メチルプロトン)、1.56(a,メチルプロトン)

上に得たエステル 1.759を90 5トリフルオロ能像(10㎡)に落かし、室園で1時間放産した。反応液を減圧で留去した後、残留分を5 5 5 の炭酸水素ナトリウム水溶液(20㎡)に冷却下で溶かし、クロロホルム・ピリジン(3:1、50㎡×5)で抽出した後、有機層を乾燥(Na2804使用)機箱した。残留分をシリカ

ン(30㎡)溶液に0 Cで、像しく撹拌したが5 α-ブロモプロピオニルクロライド 1.71%(10mmol)を簡下(約10分)したのち、室園で約1時間撹拌した。減圧で溶媒を除き、残留分をクロロホルム(100㎡)に溶かし、冰水(100㎡)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100㎡)にて順次洗つたのちクロロホルム層を健康ナトリウムで乾燥しが過した後機増すると5'-0-(2-ブロモプロピオニル)-2',3'-0-イソプロピリデン-5-フルオロウリジン 268%が得られた、(NMR(CDCl3) &ppm:7.45(d,1H,Hd)、5.78(d,1H,Hd')、1.68(d,3H,CH3-CH)、1.54(e,3H,イソプロピリデンメチルプロトン)、1.36(e,3H,イソプロピリデンメチルプロトン)。)

b) 5'-0-(2-プロモプロピオニル)2'.3'-0-インプロピリデン-5-フルオロ ウリジン、1.989(4.53 mmoll)のクロロホルム再放(40ml)にモルホリン1.509(17.2mmoll) を加えたのち7時間加熱温流した。反応波を

ゲルカラムクロマトグラフィー(2~8.5 メタノールを含むクロロホルムの直線機度勾配)で分離得製すると、5′-0-(2-モルホリノブロピオニル)-5-フルオロウリジン0.859(53.4 歩)が無色の分末状固体として符られた。

BMR (CD₃OD) 8ppm : 1.55(5H, d, メチルプロトン)、26(4H, m, メチレンプロトン)、3.7(4H, m, メチレンプロトン)、5.87(1H, d, H₆) 質量分析 403(M⁺)、2.74、1.50、8.7元素分析(C₁₆H₂2N₅O₈F·C₅H₂O として)

C H N

奥測值: 463-3- 5.49 9.97

理論値:4660 5.62 10.19.

実施例 4

5'-0-(2-モルホリノプロピオニル)-2' -デオキシ・5-フルオロウリジン

2'-デオキシ・5-フルオロウリジン1.5 g (609mmol)をピリジン(100=1)に容かし -40でに冷却した。次いでこれに2-プロモ プロピオニルクロリド 1.60 m (9.55 mmol)のジクロロメタン唇液(20ml)を摘下した。反応液にインプロピルアルコール(2ml)を加え酸圧で酸級し、残留分をシリカゲルクロマトグラフィー(1~4 m のメタノールを含むクロロホルムの道線機関勾配)により分離複製するとが・0・(2・ブロモプロピオニル)・2・デオキン・5・フルオロウリジン 1.2 m (51.7m) が得られた。

NMR (CD₃OD) dppm : 170(3H,d,メチルプロトン)、 250(2H,m,H₂')、425(1H,t,H₁')、7.78(1H,d,H₆)

上記で得られたエステル 0.979 (2.55 mmol)をジオギサン (20ml) に存かし、モルホリン 0.899 (10.18 mmol)を加え、3時間加熱澄流した。反応液を冷却後、此般物を伊別し、伊液を減圧で濃縮した。残留分をシリカゲルクロマトグラフィー(1~4 多のメタノールを含むクロロホルムの底線機能勾配)により分類精製すると、5′-0-(2-モルホリノブロピオニル)-2′-デオキシ-5-フルオロウリンン 0.809

(8.2 年) が無晶形 別末として得られた。

BMR (CD₅OD) Jppm: 1.35(3H,4,メチルプロトン)、
2.52(2H,t,H₂')、2.60(4H,m,メチレンプロトン)、3.70
(4H,m,メチレンプロトン)、6.27(1H,t,H₁')、7.85(1H,4,H₆)

質量分析: 385(M⁺)、256、129 元素分析(C₁₆E₂₂N₃O₇P・0.5 H₂O として)

 C
 R
 H

 実例値: 48.74
 5.84
 10.63

 理輸値: 48.48
 5.85
 10.60

特許出超人 富士化学工类株式会社

代理人 弁理士 南 孝 夫